

621.317.616

В.А. Фесечко, канд. техн. наук, Луай Х.А.Афана, В.В. Романов, А.А. Елизаров

Анализатор инфракрасного поглощения для неинвазивного измерения концентрации глюкозы в крови

В статье рассмотрены принципы построения и алгоритмы работы неинвазивного измерителя концентрации глюкозы в крови человека на основе анализатора инфракрасного поглощения биоткани в ближайшей инфракрасной области. Выполнены вычислительные модельные эксперименты, которые позволили определить точность измерения глюкозы и предельно допустимые погрешности на всех этапах обработки данных спектрального анализа.

The article deals with principles of construction and the algorithms of noninvasive measurement of glucose concentration in human blood based on infrared absorption analyzer in the near infrared region. Computational modeling, which allowed to determine the accuracy of glucose measurements and the maximum permissible error at all stages of spectral analysis data processing have been implemented.

Введение

Сахарный диабет распространенное тяжелое эндокринное заболевание, вызванное нарушениями в углеводном обмене в организме человека. Оно проявляется в хронической гипергликемии, уровень которой необходимо постоянно контролировать для проведения своевременной и правильной инсулинотерапии [1].

Успешное лечение сахарного диабета невозможно без активного и грамотного участия самого больного. Используя современные методы экспресс-анализа содержания глюкозы в крови, больные могут самостоятельно оценить параметры обмена веществ и осуществить коррекцию лечения, осуществляя инсулинотерапию 3-4 раза в сутки.

Существующие в настоящее время неинвазивные методы измерения концентрации глюкозы в крови не нашли еще практического широкого применения из-за недостаточной точности и большой стоимости их реализации [2].

Наиболее перспективным направлением развития этих методов является спектрометрия в инфракрасном диапазоне поглощения глюкозы.

Состояние вопроса

Развитие электроники и прогресс медицинских технологий привел к созданию достаточно

эффективных систем контроля содержания глюкозы (СКСГ) и портативных глюкометров (ПГ), которые получают все большее распространение не только среди больных диабетом для самоконтроля уровня глюкозы в домашних условиях, но и во врачебной практике, поликлиниках и отделениях эндокринологии лечебных заведений. Было разработано множество портативных приборов на основе малоинвазивных технологий взятия проб крови и совершенствования химических методов измерения [3].

Практически все глюкометры, построены на использовании капиллярной крови и применении тест-полосок. Развитие идет в направлении расширения функциональных возможностей приборов, уменьшении объема крови для анализа и времени анализа. Во многих странах ведутся интенсивные разработки приборов неинвазивного измерения глюкозы [4]. По способу получения измерительной информации различают прямые и косвенные методы. Прямые методы основаны на использовании свойств глюкозы непосредственно или при взаимодействии с другими веществами. Косвенные методы основаны на корреляционной связи других показателей организма человека с уровнем глюкозы [5]. Прямые методы измерения глюкозы можно разделить на химические и волновые в оптическом и ИК-диапазоне рис.1.

Наиболее точными прямыми методами измерения глюкозы являются химические, которые используются в глюкометрах, например Cobas Integra, компании ESAT, Глюкохром М, Roshe Diagnostics GmbH, Glucocar, One Touch Profile и др. [3]. Эти приборы позволяют измерять концентрацию глюкозы и изменение ее во времени, реализуют кинетический принцип регистрации скорости глюкозоокислительной реакции. Метод получил значительное распространение в современных средствах контроля содержания глюкозы.

Измерение глюкозы можно проводить не только в крови, но и в других биологических жидкостях: в моче, слюне, глазной жидкости [5]. Но глюкозу нужно фиксировать до и после еды и также не в домашних условиях. Такие измерения дают неустойчивые показания и значительные погрешности. Известны методы измерения глюкозы в кровеносных сосудах и в межклеточной



Рис. 1. Классификация прямых методов измерения глюкозы крови

жидкости, анализируя изменения оптического сигнала по длине волны, амплитуде, плоскости поляризации или другим факторам.

На рис.2. представлена структурная схема биотехнической системы для задач мониторинга глюкозы и регуляции инсулинотерапии. С помощью такой системы создается математическая модель процессов углеводного обмена в организме человека. На основе анализа изменения глюкозы в течении времени мониторинга или специальных тестов толерантности к глюкозе можно рассчитать параметры модели выполнить идентификацию стадии болезни человека. По модели на основе экстраполяции уровня глюкозы устанавливается доза инсулина для инъекций [2].

В состав системы регуляции инсулинотерапии входит подсистема неинвазивного контроля и мониторинга глюкозы. Она включает таймер, блок памяти, индикацию текущего уровня глюкозы и сигнализацию при критических значениях концентрации глюкозы в крови. Функции анализатора состоят в получении достоверной информации о концентрации глюкозы в крови человека с минимальными погрешностями.

Анализатор поглощения представляет собой устройство системы контроля глюкозы, содержащее датчик сигналов спектрального поглощения и специализированный цифровой вычислитель концентрации глюкозы. Алгоритм работы анализатора состоит в том, что для крови с известными химическими составляющими определяется спектральная характеристика фильтра, который позволяет выделять сигнал, пропорциональный содержанию глюкозы, а сигналы других составляющих близки к нулю.

При условии аддитивности смеси такой "оптимальный" "фильтр ортогонален ко всем составляющим крови, кроме глюкозы. Были рассчитаны фильтры как для глюкозы, так и для воды. По соотношению двух сигналов определяется концентрация глюкозы. Погрешности

вычисления зависят от погрешностей представления спектральных характеристик поглощения всех компонент крови, погрешностей измерения, шага дискретизации спектральных данных и шумов системы.

Соотношения для расчета оптимальных фильтров $\sigma_s(\lambda)$ имеют вид :

$$\sigma_s(\lambda) = -\frac{\sigma_s^2 \text{ макс}}{2\Lambda_s} \left[F_s(\lambda) - \sum_{\substack{i=1 \\ i \neq s}}^n \Lambda_i F_i(\lambda) \right],$$

где $F_s(\lambda)$ и $F_i(\lambda)$ – спектральные характеристики выделяемой компоненты аддитивной смеси и поглощаемых компонент.

Коэффициенты Λ_j определяются решением матричного уравнения:

$$\begin{pmatrix} (F_1, F_1) & (F_1, F_2) & \dots & (F_1, F_n) \\ (F_2, F_1) & (F_2, F_2) & \dots & (F_2, F_n) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ (F_n, F_1) & (F_n, F_2) & \dots & (F_n, F_n) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \Lambda_1 \\ \Lambda_2 \\ \dots \\ \Lambda_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} (F_s, F_1) \\ (F_s, F_2) \\ \dots \\ (F_s, F_n) \end{pmatrix} \quad (1)$$

где

$$i \neq s, j \neq s, (F_i, F_j) = \int_{\lambda_1}^{\lambda_2} F_i(\lambda) F_j(\lambda) d\lambda. \quad (2)$$

Функция $\sigma_s(\lambda)$ может содержать как положительные, так и отрицательные участки. Поэтому наиболее удобно производить оптимальную фильтрацию с помощью вычислителей по спектрометрическим данным, производя умножение значений функций F_i и F_s в отдельных точках спектра с учетом знака кривой оптимального фильтра.

На рис.3 показана структурная схема алгоритма работы фильтра по рассмотренной выше методике. Сначала осуществляется дискретизация спектра по длинам волн λ_m . Затем производится логарифмирование каждой спектральной составляющей F_i . После этого осуществляется фильтрация оптимальным фильтром для глюкозы $\sigma_G(\lambda_m)$, т.е. определяется скалярное произведение спектральной характеристики фильтра и функции оптической плотности.

Коррекция расчетных данных о концентрации глюкозы осуществляется на основе калибровки по контрольным измерениям инвазивным способом. На основе данного алгоритма выполнены вычислительные эксперименты.

Для того чтобы результаты экспериментов согласовывались с реальными данными, на практике необходимо выбрать такой участок тела человека, который был бы насыщен кровеносными сосудами, представлял бы собою



Рис. 2. Структурно-функциональная схема биотехнической системы регулирования инсулинотерапии с анализатором ИК поглощения глюкозы

относительно однородный пласт и малую ограниченную толщину, чтобы можно было применить оптический сигнал небольшой интенсивности. Таким требованиям отвечают: ладонь, мочка уха, межпальцевая складка.

Погрешности измерений в реальных условиях могут привести к серьезным последствиям для больных диабетом, однако достичь высокой разрешающей способности сенсора сложно, так как нужно выделять очень малый полезный сигнал поглощения глюкозы на фоне огромного сигнала поглощения самой тканью и водой. Клинически приемлемой является погрешность измерения глюкозы 10 мг/дл (10 %) [5].

Как показал анализ литературных источников, даже такая невысокая точность не может быть достигнута измерениями на отдельных фиксированных длинах волн видимого или инфракрасного диапазона. Поэтому были проведены модельные вычислительные эксперименты для различных схем измерения с целью определения допустимых измерительных погрешностей в анализаторах поглощения глюкозы крови. При этом использовался инфракрасный диапазон 2,1-2,4 мкм, в котором имеются характерные для глюкозы свойства, обусловленные резонансными обертонами молекулы глюкозы, а вода прозрачна и не структурируется в присутствии глюкозы.

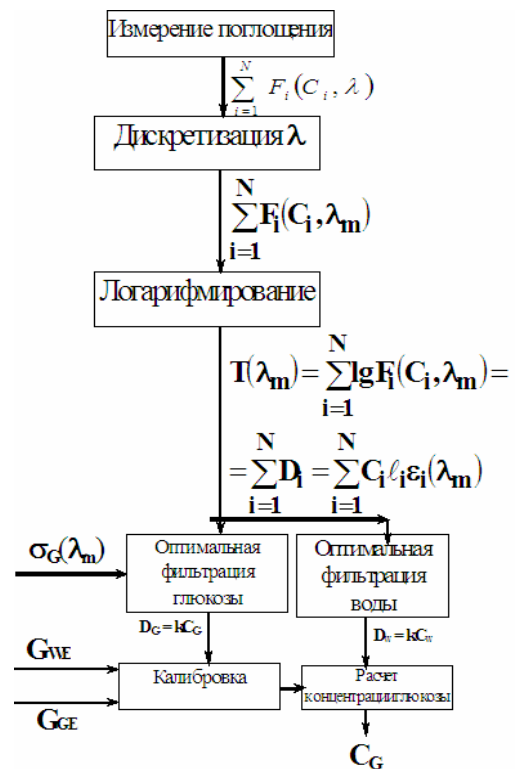


Рис. 3. Алгоритм измерения глюкозы с применением дискретного оптимального фильтра

Изменяя параметры шума и погрешности на всех этапах моделирования процесса измерения глюкозы, производятся расчеты суммарных погрешностей измерения.

Второй этап – это моделирование смеси компонент крови с различным значением концентрации глюкозы.

Дальше к полученной смеси добавляется шум. При этом устанавливалось заданное отношение сигнал/шум спектральной характеристики «крови», также характер шума по спектру и по функции плотности вероятности. Следующие этапы моделируют измерение и расчет концентрации глюкозы, рассматривается процедура идеализированной фильтрации «без шума», а затем «с шумом» и погрешностями измерения.

По результатам моделирования можно сделать рекомендации по использованию той или иной схемы построения прибора неинвазивного измерения глюкозы рис.4. Сначала формируется необходимая «смесь» компонентов крови. Для этого используются спектры поглощения глюкозы, воды, аланина, триацетина и других компонентов крови и задаются их концентрации. Обобщенная блок-схема вычислительных модельных экспериментов представлена на рис.5.

Погрешности задаются добавлением шумов с заданным законом распределения плотности

вероятности, частотным спектром и средне-квадратическим значением.

Затем реализуются алгоритмы измерения, в частности, на основе оптимальной фильтрации. При этом могут быть идеальные «условия» измерения и с погрешностями. Далее производится расчет концентрации глюкозы путем вычисления скалярных соотношений. При этом можно моделировать эталонную калибровку, которую надо производить в реальных условиях. Дальнейшие этапы моделирования заключаются в обработке данных при вариациях допусков на погрешности спектральных характеристик измерения. Для этого определяется погрешность измерения глюкозы путем сравнения «результата» измерения и установленной концентрации глюкозы.

Для нахождения оптимального фильтра глюкозы из смеси различных компонент крови были использованы спектральные характеристики поглощения компонент крови, а также отражения кожи человека в ИК диапазоне от 2 до 2,5 мкм (рис.6).

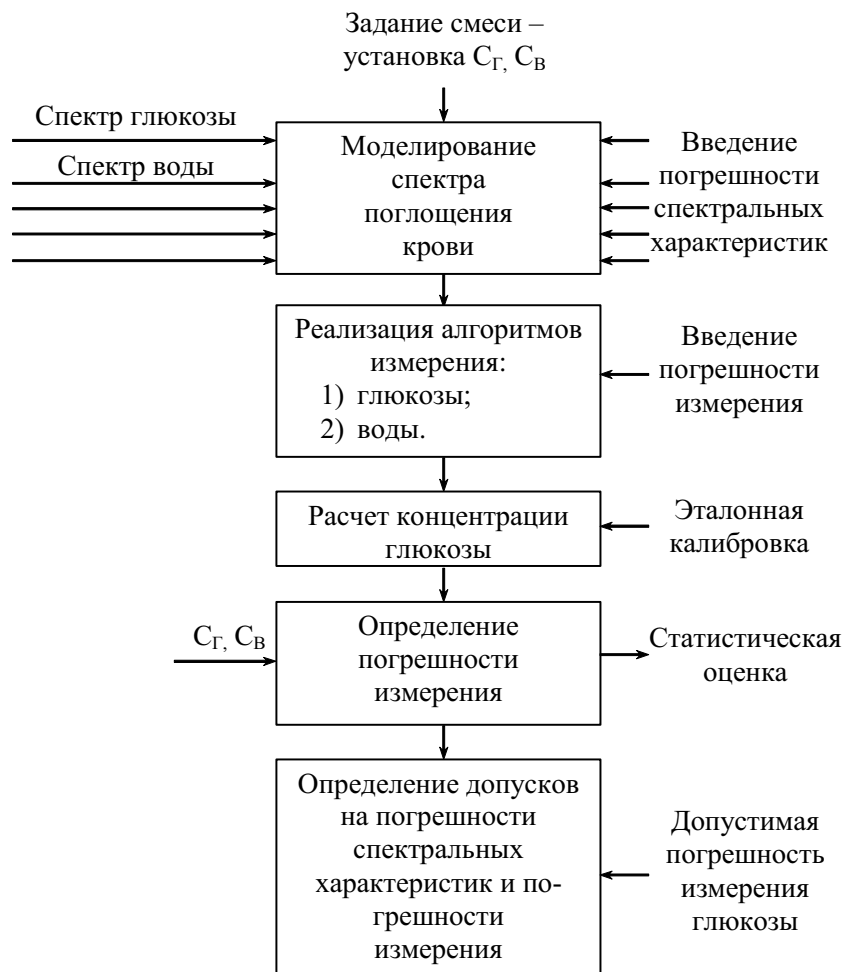


Рис. 5. Блок-схема модельных экспериментов по неинвазивному измерению глюкозы

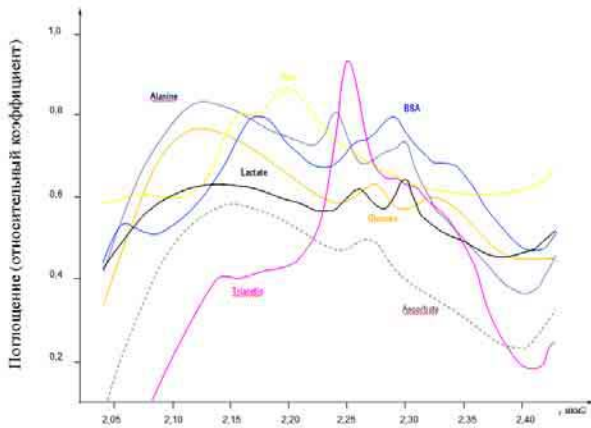


Рис. 6. Спектры поглощения компонент крови в диапазоне 2-2,5 мкм [5]

На рис.7. приведена спектральная характеристика для оптимального фильтра глюкозы в составе анализатора глюкозы биотехнической системы регуляции инсулинотерапии.

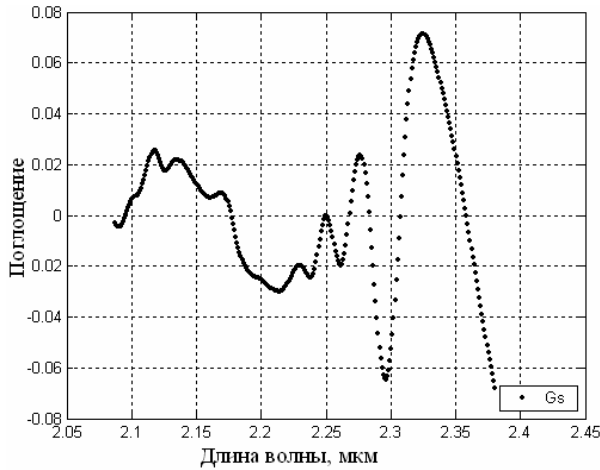


Рис. 7. Спектральная характеристика оптимального фильтра глюкозы для кривых рис.6. с учетом отражения кожи.

Были выполнены исследования по фильтрации глюкозы на основании предложенной методики при зашумлении данных и результаты приедены в таблице.

Таблица. Значения вычислений глюкозы при разном уровне шума

Шум Гаусса	Ug ср. кв.	Ugsh ср. кв.	Gsg	GsG
10 ⁻⁶	10,8109	10,8082	0,2657	0,2671
10 ⁻⁵	10,8109	10,7952	0,2657	0,2610
10 ⁻⁴	10,8109	10,7952	0,2657	0,2801
10 ⁻³	10,8109	10,7787	0,2657	0,2191
10 ⁻²	10,8109	11,4305	0,2657	0,1681
1	10,8109	12,1958	0,2657	0,1528

График зависимости изменения вычисленного значения глюкозы от уровня шума приведен на рис.8.

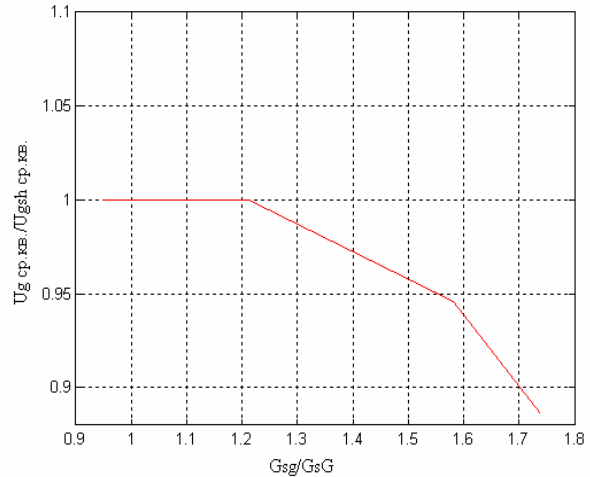


Рис. 8. Изменение вычисленного значения глюкозы в зависимости от изменения уровня шума Гаусса

Зависимость на рис.9. демонстрирует влияние количества отсчетов спектра на эффективность алгоритма фильтрации и точность определения концентрации составляющего компонента в смеси.

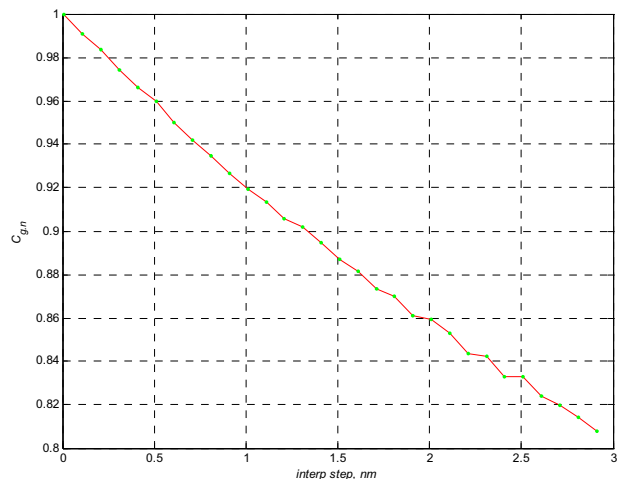


Рис. 9. Точность определения уровня глюкозы от шага интерполяции

При ошибках отсчетных значений длин волн проявляется изменение формы спектра. В эксперименте произведено зашумление по оси отсчетов, в результате чего было установлено, что уровень отклонения отсчетов длин волн не должен превышать 1-2 нм.

Таким образом, полученные результаты показывают возможности измерения концентрации глюкозы в крови с помощью разработанной методики с погрешностью до 10% при обеспечении общей погрешности измерения спектра поглощения не более 0,1% и шаге отсчетных спектральных данных по длине волны 1-2 нм.

Выводы

1. Определены источники погрешностей измерительных преобразований анализатора инфракрасного поглощения глюкозы, а также дана оценка общей допустимой погрешности измерения при неинвазивной спектральной технологии определения содержания глюкозы в крови.

2. Получены соотношения для алгоритма расчета содержания глюкозы в крови на основе согласованной фильтрации спектров поглощения различных компонент крови.

3. Определена спектральная характеристика чувствительности оптимального фильтра для измерения содержания глюкозы в крови.

4. Математическое моделирование анализатора поглощения глюкозы позволило определить предельно допустимую величину погрешностей измерения и уровень шумов, а также погрешности установки длин волн монохроматических источников излучения для обеспечения необходимой точности измерения глюкозы методом оптимальной фильтрации инфракрасного поглощения

Литература

1. Питер Дж. Уоткинс. Сахарный диабет. Издательство БИНОМ. Москва.2006г.134стр.
2. И.Н. Бокарев., Б.К. Великов., О.И. Шубина. Сахарный диабет. Медицинско-информационное издание. Москва 2006г.394стр.
3. Занозина О.В. Глюкометры: сегодня и завтра. Медицинский обозреватель. – №14. – 2002. – С.25–30.
4. Эмануэль Ю.В., Карягина И.Ю. Лабораторные технологии диагностики и мониторинга сахарного диабета // Клинич. лаб. диагн. – 2002. – №5. – С.25–32. -
5. Kim Y., Hahn S., and Yoon G., " Determination of Glucose in Whole Blood Samples by Mid-Infrared Spectroscopy," Appl. Opt. 2003. – №42. – P.745–749.
6. Tamada J.A., Lesho M., Tierney M.J. Keeping watch on Glucose, IEEE, Spectrum, Apr. 2002.p.52-579. Khalil OS. Spectroscopic and clinical aspects of noninvasive glucose measurements. Clinical Chemistry 1999. – №45. – P.165–177.
7. Alexeev V.L., Das S., Finegold D.N. Photonic crystal glucose-sensing material for noninvasive monitoring of glucose in tear fluid. Clinical Chemistry. – 2004. – 50.
8. Луай Х.А. Афана, В.А. Фесечко, В.Ф. Сташкевич, Неинвазивный мониторинг глюкозы крови / Электроника и связь. – 2007. – Ч.2. – С. 51–56.